

(51)Int.Cl. ⁵ C 07 D 487/04 A 61 K 31/505	識別記号 1 4 0 ABN ACE	府内整理番号 7019-4C 9454-4C	P I	技術表示箇所
--	-----------------------------	------------------------------	-----	--------

審査請求 未請求 請求項の数7 O.L (全13頁)

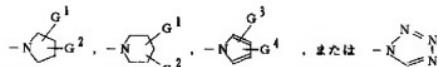
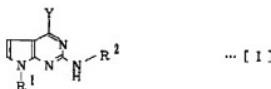
(21)出願番号 特願平5-153577	(71)出願人 帝人株式会社 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号
(22)出願日 平成5年(1993)6月24日	(72)発明者 竹之内一弥 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人 株式会社東京研究センター内
	(72)発明者 佐久間安司 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人 株式会社東京研究センター内
	(72)発明者 古屋実 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人 株式会社東京研究センター内
	(74)代理人 弁理士 前田純博
	最終頁に続く

(54)【発明の名称】 4位に環状アミノ基を有するピロロ[2, 3-d]ピリミジン

(57)【要約】

【目的】 低酸素血症の予防・治療剤として有用な4位に環状アミノ基を有するピロロ[2, 3-d]ピリミジン誘導体を提供する。

【構成】 下記式[1]



で示される環状アミノ基を表す。ここでG¹およびG²は相互に独立してC₁～C₆のアルキル基を表し、G³およびG⁴は相互に独立して水素原子、C₁～C₁₀のアルキル基、アルケニル基、アリール基、またはアラルキル基、あるいは2つ一緒にになって環状アルキル基、また

[上式中、R¹は水素原子、アルキル基、アルケニル基、あるいはアラルキル基を表し、R²はアルキル基、アルケニル基、あるいはアラルキル基を表し、Yは空素原子を介してピリミジン環に結合する、式

はアリール基を表す。]で示される4位に環状アミノ基を有するピロロ[2, 3-d]ピリミジン誘導体ならびにその薬学的に許容される酸付加塩、およびこれらを有効成分として含んでなる医薬製剤。

【特許請求の範囲】

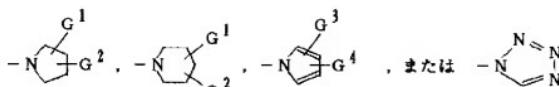
【請求項1】 下記式 [1]

【化1】



【上式中、R¹ は水素原子、アルキル基、アルケニル基、あるいはアラルキル基を表し、R² はアルキル基、アルケニル基、あるいはアラルキル基を表し、Y は窒素原子を介してビリミジン環に結合する、式

【化2】



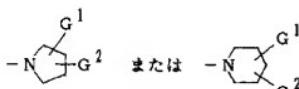
で示される環状アミノ基を表す。ここでG¹ およびG² は相互に独立してC₁ ~ C₆ のアルキル基を表し、G³ およびG⁴ は相互に独立して水素原子、C₁ ~ C₁₀ のアルキル基、アルケニル基、アリール基、またはアラルキル基、あるいは2つ一緒にあって環状アルキル基、またはアリール基を表す。】で示される4位に環状アミノ基を有するビロロ【2, 3-d】ビリミジン誘導体ならびにその薬学的に許容される酸付加塩。

【請求項2】 R¹ がメチル基、アリル基、シクロプロピルメチル基、2-メチルアリル基、あるいはベンジル基である請求項1記載の4位に環状アミノ基を有するビロロ【2, 3-d】ビリミジン誘導体ならびにその薬学的に許容される酸付加塩。

【請求項3】 R² がアリル基、シクロプロピルメチル基、あるいは2-メチルアリル基である請求項1記載の4位に環状アミノ基を有するビロロ【2, 3-d】ビリミジン誘導体ならびにその薬学的に許容される酸付加塩。

【請求項4】 R¹ がメチル基であり、R² がアリル基であり、Yが式

【化3】



で示される環状アミノ基であってG¹ およびG² が相互に独立にメチル基、エチル基、n-ブロピル基、あるいはイソブロピル基である請求項1記載の4位に環状アミノ基を有するビロロ【2, 3-d】ビリミジン誘導体ならびにその薬学的に許容される酸付加塩。

【請求項5】 R¹ がメチル基であり、R² がアリル基であり、Yが式

【化4】

で示される環状アミノ基であってG³ およびG⁴ が相互に独立に水素原子、メチル基、エチル基、n-オクチル基、フェニル基、ベンジル基、あるいは2つと一緒にあってフェニル基である請求項1記載の4位に環状アミノ基を有するビロロ【2, 3-d】ビリミジン誘導体ならびにその薬学的に許容される酸付加塩。

【請求項6】 請求項1記載の4位に環状アミノ基を有するビロロ【2, 3-d】ビリミジン誘導体を有効成分として含んでなる医薬製剤。

【請求項7】 低酸素血症の処置に有効な請求項6記載の医薬製剤。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【産業上の利用分野】 本発明は、新規な4位に環状アミノ基を有するビロロ【2, 3-d】ビリミジンに関する。

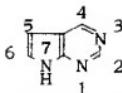
【0 0 0 2】 さらに詳しくは、ビリミジン環の2位に4位とは独立に置換されていてもよいアミノ基を有する新規な4位に環状アミノ基を有するビロロ【2, 3-d】ビリミジン誘導体およびその薬学的に許容される酸付加塩、ならびにそれを含んでなる医薬製剤、特に種々の呼吸器疾患に伴う低酸素血症の処置（予防および治療）に有効な医薬製剤に関する。

【0 0 0 3】

【従来技術および発明が解決しようとする課題】 ビロロ【2, 3-d】ビリミジン骨格：

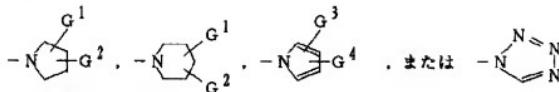
【0 0 0 4】

【化5】



【0005】を有する化合物には種々の興味ある薬理作用を示すものが知られている。例えば、前記骨格の2位、4位がともにアミノ基で置換された抗生物活性を有する化合物とその製造法は知られており【参考文献：英国特許第812,336号明細書Townsend L.B.ら、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.) Vol. 31, 1501 (1988) 等】、さらにそれらのアミノ置換基が1級アミノ基である、それぞれ除草剤および抗生剤としての化合物も公知である【奥田ら、日本農業化学会誌Vol. 6, 9 (1981)、Pedersen E.B.ら、ケミカ スクリプタ (Chemica Scripta) Vol. 28, 201 (1988) 等】。また、前記骨格の2位および4位にアミノ基を有しそして7位に糖残基を有する抗ウイルス活性を示す化合物も公知である【例えば、ヨーロッパ特許公開第57 5 48 4号明細書等】。

【0006】さて、特に、7位にアルキル基またはアルケニル基を有し、2位にアルキルもしくはアルケニル置換アミノ基を有し、そして4位に環状アミノ基または鎖状置換アミノ基を有するピロロ [2, 3-d] ピリミジン誘導体については、佐久間らが呼吸器疾患に伴う低酸素血症の予防および治療剤として開発している【国際公開WO 91/04254号明細書】。しかしながら、2置換のビペリジン環およびピロリジン環；無置換、1置換、あるいは2置換のピロール環；テトラゾール環が窒



【0012】で示される環状アミノ基を表す。ここでG¹およびG²は相互に独立してC₁～C₆のアルキル基を表し、G³およびG⁴は相互に独立して水素原子、C₁～C₁₀のアルキル基、アルケニル基、アリール基、またはアラルキル基、あるいは2つ一緒にになって環状アルキル基、またはアリール基を表す。】で示される4位に環状アミノ基を有するピロロ [2, 3-d] ピリミジン誘導体もしくはその薬学的に許容される酸付加塩およびその誘導体もしくはその薬学的に許容される酸付加塩を有効成分として含んでなる医薬製剤である。

【0013】本発明において、アルキル基とは、別に定義しない限りC₁～C₁₀の直鎖もしくは分岐鎖脂肪族炭化水素基、環状脂肪族炭化水素基、鎖状一環状脂肪族炭化水素基をいい、例えばメチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシ

素原子を介して4位に置換したピロロ [2, 3-d] ピリミジン誘導体は從来技術文献に未載である。

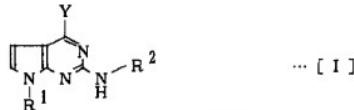
【0007】本発明者は、4位に環状アミノ基を有するピロロ [2, 3-d] ピリミジン誘導体について観察研究した結果、前記文献に未載の化合物のうち、特に下記式【1】で示されるものが前記の佐久間らの出願【国際公開WO 91/04254号明細書】で開示されているピロロ [2, 3-d] ピリミジン誘導体と同様に呼吸器疾患に伴う低酸素血症の予防および治療に有効であり、かつ毒性および物性の点から明らかに優れた特徴を有していることを知りし、本発明を完成した。

【0008】

【課題を解決するための手段】すなわち、本発明は、下記式【1】

【0009】

【化6】

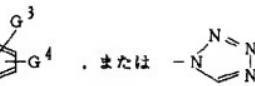


…【I】

【0010】【上式中、R²は水素原子、アルキル基、アルケニル基、あるいはアラルキル基を表し、R²はアルキル基、アルケニル基、あるいはアラルキル基を表し、Yは窒素原子を介してピリミジン環に結合する、式

【0011】

【化7】



ル、n-オクチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチルなどを意味する。

【0014】アルケニル基とは、1個の二重結合を含むするC₂～C₆の直鎖もしくは分岐鎖脂肪族炭化水素基をいい、例えばビニル、アリル、1-メチルアリル、2-メチルアリル、2-ブチニル、2-メチル-2-ブチニル、3-メチル-2-ブチニル、3-ブチニル、2-ペンテニル、3-メチル-2-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-シクロプロピルアリル、3-シクロペンテニル、3-シクロヘキセニルなどの低級アルケニル基を意味する。

【0015】アリール基とは、5もしくは6員の単環もしくは縮合環からなる芳香族炭化水素基または芳香族複素基をいい、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビロリル、2-ブリル、2-エニル、2-ビ

リジルなどを意味する。

【0016】アラルキル基とは、構成原子数6～20個の、前記アルキル基およびアリール基からなる基であつて、例えばベンジル、1-フェニルエチル、1-メチル-1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、ジフェニルメチル（ベンズヒドリル）、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、1-(1-ナフチル)エチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフトレン-1-イル、2-ビロメチル、2-フルフリル、2-チエニルメチルなどを意味する。

【0017】かかる定義に基づいて、一般式【1】におけるR¹は、水素原子、アルキル基、アルケニル基、あ

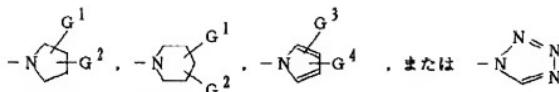
るいはアラルキル基を表す。特に好ましくはメチル基、アリル基、シクロプロピルメチル基、2-メチルアリル基、あるいはベンジル基を表す。

【0018】一般式【1】におけるR²は、アルキル基、アルケニル基、あるいはアラルキル基を表す。特に好ましくはアリル基、2-メチルアリル基、あるいはシクロプロピルメチル基を表す。

【0019】一般式【1】におけるYは窒素原子を介してビリミジン環に結合する、式

【0020】

【化8】



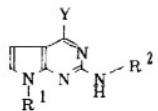
【0021】で示される環状アミノ基を表す。ここでG¹およびG²は相互に独立してC₁～C₆のアルキル基を表し、G³およびG⁴は相互に独立して水素原子、C₁～C₁₀のアルキル基、アルケニル基、アリール基、またはアラルキル基、あるいは2つ一緒にあって環状アルキル基、またはアリール基を表す。Yの好適な具体例としては、2, 5-ジメチルビロリジン、3, 4-ジメチルビロリジン、2, 2-ジメチルビペリジン、2, 6-ジメチルビペリジン、3, 3-ジメチルビペリジン、3, 5-ジメチルビペリジン、ビロール、2-メチルビロール、2-エチルビロール、2-オクチルビロール、2-ベンジルビロール、3-メチルビロール、3-ベンジルビロール、2, 5-ジメチルビロール、3, 4-ジ

メチルビロール、4, 5, 6, 7-テトラヒドロビロール、インドール、1-テトラゾール、2-テトラゾールなどが挙げられる。

【0022】本発明による一般式【1】で示される4位に環状アミノ基を有するビロロ【2, 3-d】ビリミジン誘導体の好適な具体例としては次の表に示される各置換基を含有する化合物が挙げられる。なお、本発明の化合物構造式中に不斉炭素を有するときは、そのすべての光学異性体を含む。さらに、本発明の化合物構造式中に幾何異性体を生ずるような官能基が含まれる場合は、そのすべての幾何異性体も含む。

【0023】

【表1】



… [I]

化合物No.	R1	R2	Y	異性体 ^{a)}
101	Me	~		シス／トランスクレオド
102	Me	~		-
103	Me	~		シス
104	Me	~		-
105	Me	~		-
106	Me	~		-
107	Me	~		-
108	Me	~		-
109	Me	~		-
110	Me	~		-

*1 化合物構造式中に幾何異性体を生ずるような官能基が含まれる場合の異性
体表示

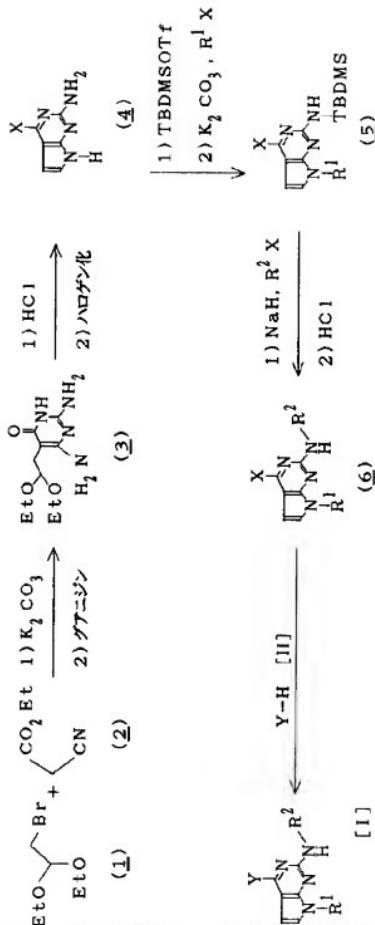
【0024】本発明の4位に環状アミノ基を有するピロロ[2, 3-d]ピリミジン誘導体は酸付加塩であってもよく、かかる酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、硼酸、炭酸などの無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、リソゴ酸、シュウ酸、酒石酸、マレイイン酸、フマル酸などの有機カルボン酸、スタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸などの有機スルホン酸等が挙げられる。中でも塩酸、硫酸、酒石酸、マレイイン酸、フマル酸、メタン

スルホン酸が好ましい。

【0025】なお、本発明による前記式[I]で示される4位に環状アミノ基を有するピロロ[2, 3-d]ピリミジン誘導体およびその薬学的に許容される酸付加塩はいかなる方法で製造してもかまわないが、一般的な製造工程を包括する全反応工程スキームは次のように表すことができる。

【0026】

【化9】



【0027】なお、上記各式中、R¹、R²、およびYは前記定義に同じであり、Xはそれぞれ独立にハログン原子（例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等）を表し、TBDMsOTfはtert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホネートを表す。

【0028】上記式〔1〕の化合物に至る反応工程を概述すると以下の通りである。

【0029】式〔3〕の化合物は、アセタール（1）とシアノ酢酸エステル（2）をアルカリ条件下で処理し、

次いで強アルカリの存在下でグアニジンを用いて閉環させることによって得ることができる。

【0030】式〔4〕の化合物は、上記で得られる式〔3〕の化合物を塩酸の存在下で閉環させ、次いで常法（例えば、オキシ塩化リン）によりハログン化することによって得ることができる。

【0031】なお、以上の式〔1〕および式〔2〕の化合物から式〔4〕の化合物を製造する方法については、文献[J. Davall, ジャーナル オブ ケミカル ソサ

イエティ (J. Chem. Soc.) 131 (1960)、F. S. eelaら、リーピッヒ アーネレン ケミー (Liebigs. Ann. Chem.) 137 (1983), 15 (1986)】に記載されている。

【0032】式(5)の化合物は、上記で得られる式(4)の化合物をTBDM-SOTfによりシリル化し、次いでアルカリ条件下でR¹X (Xはハロゲン原子) を作用させることで得ることができる。

【0033】式(6)の化合物は、上記で得られる式(5)の化合物を強アルカリの存在下でR²X (Xはハロゲン原子) を反応させた後、塩酸により脱シリル化して得ることができる。

【0034】別法として、式(4)の化合物をp-アニシルクロロジフェニルメタンにより4-メトキシリチル化した後、アルカリ条件下でR¹X (Xはハロゲン原子) を、次いで強アルカリの存在下でR²X (Xはハロゲン原子) を反応させ、最後に塩酸により脱4-メトキシリチル化することによっても式(6)の化合物を得ることができる。

【0035】最後に上記式(6)の化合物をアルカリ条件下で下記式【II】のアミンを反応させることで上記式【I】の化合物を得ることができる。

【0036】Y-H … 【II】

【上式中、Yは前記式【I】の定義と同じ。】

【0037】本発明の化合物は、種々の呼吸器疾患に伴う低酸素血症に対して優れた薬理作用を有する。

【0038】一般に、様々な肺疾患、例えば肺気腫、気管支炎、気管支喘息、間質性肺炎、および肺結核などにおいては、病状の悪化あるいは慢性化に伴い動脈血中酸素分圧 (PaO₂) が低下することが知られており、疲労感、息切れ、息苦しさをはじめ重篤な場合には呼吸困難、チアノーゼ、意識傷害などの症状を呈する。

【0039】そのため、従来からこれら呼吸器系諸疾患によって低下したPaO₂を上昇改善する薬剤が求められてきた。また、これらの疾患においては、PaO₂の低下と共に動脈血中酸素ガス分圧 (PaCO₂) の上昇を伴うことがしばしば認められ、このような場合、PaO₂の上昇作用に加えてPaCO₂の低下作用を併せ持つ薬剤も必要とされてきた。

【0040】本発明の化合物は、肺における呼吸機能を高め、あるいは主にPaO₂のみを上昇させ、またあるいはPaO₂の上昇と共にPaCO₂を低下させる作用を有しており、かかる呼吸器系諸疾患に伴う低酸素血症の処置に用いることができる。

【0041】本発明の化合物の薬理作用は、実験動物を用いた急性あるいは慢性低酸素血症病態モデルによってその効果を明らかにすることができる。例えば、ラットなどの小動物の肺内に炭末、シリカゲル、ガラスビーズ、歯科用印象材などの微粉末を経気道的に投与することにより、PaO₂の低下した急性低酸素血症病態モ

ルを作成できる【参考文献：宗像ら、第35回日本麻酔学会総会講演要旨 179頁 (1988)】。また、粘膜起炎性を有する酢酸またはクロトン酸などを経気道的に投与することにより、同様にPaO₂の低下した急性低酸素血症病態モデルを作成できる。あるいは、肺の線維化作用を有する塩酸ブレオマイシンを経気道的に投与することにより、PaO₂の低下した慢性低酸素血症病態モデルを作成できる。かかるモデル動物に本発明の化合物を経口的または非経口的に投与し、一定時間後に動脈血を採取し血液ガス分析装置によってPaO₂（またはPaCO₂）を測定すると、投与前値に比して著名なPaO₂上昇作用（またはPaCO₂低下作用）が観察された。

【0042】本発明の4位に環状アミノ基を有するピロロ [2, 3-d] ピリミジン誘導体およびその酸付加体は経口的に、あるいは静脈内、皮下、筋肉内、経皮、直腸内等非経口的に投与することができる。

【0043】経口投与の剤型としては、例えば錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤、カプセル剤などが挙げられる。

【0044】錠剤の形態にするには、例えば乳糖、デンプン、結晶セルロースなどの賦形剤；カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどの結合剤；アルギン酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなどの崩壊剤等を用いて通常の方法により成形することができる。

【0045】丸剤、散剤、顆粒剤も同様に上記の賦形剤等を用いて通常の方法によって成形することができる。液剤、懸濁剤は、例えばトリカブリリン、トリアセチンなどのグリセリンエステル類、エタノール等のアルコール類などを用いて通常の方法によって成形される。カプセル剤は顆粒剤、散剤あるいは液剤などをゼラチンなどのカプセルに充填することによって成形される。

【0046】皮下、筋肉内、静脈内投与の剤型としては、水性あるいは非水性溶液剤などの形態にある注射剤がある。水性溶液剤は例えば生理食塞性水などが用いられる。非水性溶液剤は、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油、オレイン酸エチルなどが用いられ、これらに必要に応じて防腐剤、安定剤などが添加される。注射剤はバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合等の処置を適宜行うことによって無菌化される。

【0047】経皮投与の剤型としては、例えば軟膏剤、クリーム剤などがあげられ、軟膏剤はヒマシ油、オリーブ油などの油脂類；ワセリン等を用いて、クリーム剤は脂肪油；ジエチレングリコール、ソルビタンモノ脂肪酸エステルなどの乳化剤等を用いて通常の方法によって成形される。

【0048】直肠投与のためには、ゼラチンソフトカプセルなどの通常の座剤が用いられる。

【0049】本発明の4位に環状アミノ基を有するビロロ[2, 3-d]ビリミジン誘導体の投与量は、疾患の種類、投与経路、患者の年齢、性別、疾患の程度などによって異なるが、通常成人一人当たり1~500mg/日である。

【0050】

【実施例】以下、実施例、参考例によって本発明をより具体的に説明する。

【0051】

【参考例】

2-アリルアミノ-4-クロロ-7-メチル-7H-ビロロ[2, 3-d]ビリミジン(6)の合成

<方法A>2-アミノ-4-クロロ-7H-ビロロ

[2, 3-d]ビリミジン(4)5.00g(29.6mmol)、トリエチルアミン4.96ml(1.2eq)、p-アニシルクロロジフェニルメタン10.08g(1.1eq)をジメチルホルムアミド(DMF)65mlを溶媒として、室温で攪拌しながら30分間反応させた。0℃に冷却した後、ヨウ化メチル4.50ml(2.44eq)、水素化ナトリウム3.00g(2.53eq)を順次加えて1時間反応させた。さらに、ヨウ化アルリル5.36ml(1.5eq)、水素化ナトリウム2.00g(1.7eq)を順次加えて1時間反応させた。2N塩酸200ml、ジエチルエーテル100mlを加えて室温でさらに1時間攪拌した。炭酸水素ナトリウムで中和した後、酢酸エチル(100ml×3回)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留出した。得られた油状物質をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル(8/1)の混合溶媒で溶出すると、目的とする2-アリルアミノ-4-クロロ-7-メチル-7H-ビロロ[2, 3-d]ビリミジン(6)が3.51g(収率53.3%)得られた。

【0052】<方法B>2-アミノ-4-クロロ-7H-ビロロ[2, 3-d]ビリミジン(4)26.9g(159.5mmol)と、トリエチルアミン111ml(1.5eq)を塩化メチレン300mlに加えて-30℃で攪拌した。これにtert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート36.7ml(1.1eq)をゆっくり滴下し、その後室温に戻して1.5時間反応させた。結晶は完全に溶けて、淡茶褐色溶液となつた。反応溶液をシリカゲル200gを敷いたグラスフイルターで濾過し、さらに塩化メチレン1lで溶出したものと合わせて溶媒を留出した。得られた油状物質に1N

NaOH水溶液300mlを加えてヘキサン(500ml×4回)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留出した。得られた結晶をヘキサンより再結晶すると、2-tert-ブチルジメチルシリルアミノ-4-クロロ-7H-ビロロ[2, 3-d]ビリミジンが淡茶褐色板

状品(mp 114℃)として、35.27g(収率78.2%)得られた。

【0053】物性値

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0.30(s, 6H), 0.98(s, 9H), 4.5(br-s, 1H), 6.4(m, 1H), 6.9(m, 1H), 8.3(br-s, 1H).

こうして得られた2-tert-ブチルジメチルシリルアミノ-4-クロロ-7H-ビロロ[2, 3-d]ビリミジン4.37g(154.5mmol)と、ヨードメターン1.3.56ml(1.4eq)をDMF1500mlに溶かし、炭酸カリウム34.40g(1.6eq)を加え室温で激しく攪拌しながら1.5時間反応させた。反応液に水300mlを加えてヘキサン(200ml×4回)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去すると、2-tert-ブチルジメチルシリルアミノ-4-クロロ-7メチル-7H-ビロロ[2, 3-d]ビリミジン(5)が淡黄色結晶として45.87g(154.5mmol)(定量的)得られた。これをヨウ化アルリル2.1.19ml(1.5eq)と共にDMF300mlに加えて溶かし、窒素気流下0℃に冷却し激しく攪拌した。これに、ヘキサンでよく洗った水素化ナトリウム(6.0%)9.27g(1.5eq)を、ヘキサン懸濁液として少しづつ加えた。10分間攪拌しながら反応させた後、水300mlをゆっくり加えて反応を停止した。ヘキサン(300ml×4回)で抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗った。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去すると淡橙色油状物質が53.5g得られた。これをジエチルエーテル30mlに溶かし0℃で攪拌しながら濃塩酸50mlを加え10分間反応させた。反応終了後、ジエチルエーテル(100ml×2回)を加え有機層を分離した。水層を氷水200mlで希釈し、次いで5N NaOH水溶液で中和し、生じた沈殿を酢酸エチル(250ml×3回)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去すると、2-アリルアミノ-4-クロロ-7メチル-7H-ビロロ[2, 3-d]ビリミジン(6)が淡黄色結晶として33.57g(収率97.6%)得られた。これをエチルアルコールより再結晶すると、微黄色板状結晶(mp 113~114℃)として前記化合物が32.57g(収率44.0%)得られた。

【0054】物性値

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.67(s, 1H), 4.0~4.2(m, 2H), 3.9~5.4(m, 3H), 5.75~6.25(m, 1H), 6.34(d, 1H, J=3.5Hz), 6.77(d, 1H, J=3.5Hz).

元素分析:

$C_{10}H_{11}N_4$ C Iとして

計算値：C, 53.94；H, 4.98；N, 25.16

実験値：C, 53.90；H, 4.98；N, 25.11

【0055】

【実施例1】

2-アリルアミノ-4-(2, 6-ジメチルビペリジノ)-7-スチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ビリミジンおよび塩酸塩（No. 103）の合成
参考例によって得られた2-アリルアミノ-4-クロロ-7-メチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ビリミジン（6）4.86mg（2.18mmol）、炭酸カリウム0.75g（5.5mmol）およびヨウ化リチウム0.38g（2.8mmol）を、2, 6-ジメチルビペリジン1.51g（13.4mmol）に加え、攪拌機のついたオートクレーブ中、窒素雰囲気下で160°Cに加熱して48時間反応させた。反応液を室温に戻した後、水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し（溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=3/1～1/1）、得られた無色フィルム状物質をさらに高速液体クロマトグラフィーでさらに分取精製すると（ C_{18} カラム、溶出溶媒：アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸水溶液=3.7/6.3）、無色フィルム状の2-アリルアミノ-4-(2, 6-ジメチルビペリジノ)-7-スチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ビリミジン〔No. 103、遊離塩基〕が3.6mg（収率6%）得られた。この遊離塩基3.6mg（0.12mmol）をエタノール5mlに溶かし、この溶液に7規定の塩酸/エタノール溶液を2ml加えて塩酸塩とした。エ

タノールと過剰の塩酸を留去し、残渣を水1.0mlに溶解して凍結乾燥すると2-アリルアミノ-4-(2, 6-ジメチルビペリジノ)-7-メチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ビリミジン塩酸塩〔No. 103、塩酸塩〕が淡黄色粉末として23.2mg（遊離塩基より収率57%）得られた。

【0056】物性値

遊離塩基

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.30 (d, 6H, J =6.9Hz), 1.51~2.04 (m, 6H), 3.62 (s, 3H), 4.07 (t, 2H, J =5.6Hz), 4.77 (br, 1H), 5.05 (br, 2H), 5.07 (dd, 1H, J =1.0, 10.2Hz), 5.23 (dd, 1H, J =1.2, 17.3Hz), 5.93~6.07 (m, 1H), 6.29 (d, 1H, J =3.6Hz), 6.57 (d, 1H, J =3.6Hz)。

塩酸塩

EI-MS: m/z = 299 (M^+) 検出

【0057】

【実施例2～10】以下の例では、本発明の化合物を実施例1の方法に準じ、それぞれに対応する出発原料（6）および反応体（上記式[I]で表される化合物）を使用し、そして表2～4に別個に示す反応溶媒、共存塩基、添加物、ならびに反応温度、反応時間を使用する条件下で製造した。

【0058】このようにして得られた本発明の化合物（No. 101, 102, 104～110）の物性値を合わせて表2～4に示した。

【0059】

【表2】

実験例 No.	化合物 No.	溶離抽出の ¹ H-NMRデータ		逆離抽出基 の収率 (%)	逆離抽出基 が付加した 再結晶溶媒	酸性加湿のUV 吸収波長 E.t.OH λ _{max} (nm)	反応溶媒 并存薬剤	反応時間
		溶離抽出基 (C.D.C. I ₃) δ (ppm)	溶離抽出基 の強度					
2	1.01	1.29 (d, 6H, J=6.9Hz), 1.52 (t, 9.6H, J=10), 3.63 (s, 3H), 4.00 (t, 2H, J=5.6Hz), 4.75 (br, 1H), 5.42 (br, 2H), 5.66 (dd, 1H, J=1.0, 10.2Hz), 5.23 (dd, 1H, J=1, 7.17, 29Hz), 5.93-6.07 (m, 3H), 6.27 (d, 1H, J=3.6Hz), 6.58 (d, 1H, J=3.6Hz).	1.2	弱吸収	-	-	K ₂ CO ₃ L ₁ I	16.0°C 6.0 h
3	1.02	1.05 (t, 6H), 1.42 (t, 9.6H, J=10), 3.12 (s, 3H), 3.81-3.95 (m, 4H), 4.08 (t, 2H, J=5.6Hz), 4.70 (br, 1H), 5.07 (dd, 1H, J=1.3, 10.2Hz), 5.25 (dd, 1H, J=1, 7.17, 29Hz), 5.93-6.08 (m, 3H), 6.29 (d, 1H, J=3.6Hz), 6.58 (d, 1H, J=3.6Hz).	85	弱吸収	-	-	K ₂ CO ₃ -	12.0°C 1.6 h
4	1.04	3.71 (t, 3H), 4.17 (t, 11.6H, J=5, 6Hz), 5.1-5.35 (m, 3H), 5.95-6.1 (m, 1H), 6.38 (t, 2H, J=2, 3Hz), 6.53 (d, 1H, J=3.6Hz), 6.92 (d, 1H, J=3.6Hz), 7.70 (t, 2H, J=2, 3Hz).	9.4	1.27-1.35°C 1-PrOH	331 243	-	NaH -	12.0°C 1.5 h

【0060】

【表3】

(表のつづき1)							
実施例 No.	化合物 No.	溶解度(%) (CDCl ₃) δ (PPM)		溶解度基準の吸収 率(%)	溶媒の種類 酸性加湿 再結晶溶媒	酸性加湿のUV 反射強度 E tOH λ _{MAX} (nm)	反応温度 反応時間
		1.05	0.86 (t, 3H, J=6.8Hz), 1.22 (brs, 10H), 2.96 (1, 2H, J=7.8Hz), 3.71 (t, 3H, 4.16 (d, 1H, J=5.8Hz), 2H, J=5.8Hz), 4.98 (t, 1H, J=5.8Hz), 5.13 (dd, 1H, J=1, 7.10.2Hz), 5.27 (d, 1H, J=1, 7.17.2Hz), 5.96-6.06 (n, 1H), 6.10 (brs, 1H, 6.25 (t, 1H, J=3Hz), 6.41 (d, 1H, J=3.6Hz), 6.80 (d, 1H, J=3.6Hz), 7.17 (dd, 1H, J=2Hz, 3Hz).	1.5	無機酸 —	—	—
5	105	3.62 (s, 3H), 4.01 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 5.04 (dd, 1H, J=1, 3.10.2Hz), 5.13-5.22 (m, 1H), 5.82-6.00 (m, 2H), 6.18 (t, 1H, J=3Hz), 6.34 (d, 1H, J=3.6Hz), 6.72 (d, 1H, J=3.6Hz), 7.04-7.22 (m, 6H).	2.1	硫酸 105~108°C iPrOH	330.6 244.4	— —	100°C 6.0h
6	106	3.70 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 4.08-4.17 (m, 2H), 5.02 (brs, 1H), 5.13 (dd, 1H, J=1, 7.10.2Hz), 5.28 (dd, 1H, J=1, 7.17.2Hz), 5.94-6.08 (n, 1H), 6.20-6.22 (n, 1H), 6.47 (d, 1H, J=3.6Hz), 6.79 (d, 1H, J=3.6Hz), 7.17-7.31 (n, 5H), 7.47 (s, 1H), 7.63 (t, 1H, J=2.6Hz).	2.0	無機酸 —	—	— —	11.0°C 4.8h
7	107	3.70 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 4.08-4.17 (m, 2H), 5.02 (brs, 1H), 5.13 (dd, 1H, J=1, 7.10.2Hz), 5.28 (dd, 1H, J=1, 7.17.2Hz), 5.94-6.08 (n, 1H), 6.20-6.22 (n, 1H), 6.47 (d, 1H, J=3.6Hz), 6.79 (d, 1H, J=3.6Hz), 7.17-7.31 (n, 5H), 7.47 (s, 1H), 7.63 (t, 1H, J=2.6Hz).	—	—	— —	— —	11.0°C 18h

【表4】

【0061】

実施例		化合物		測定結果の $^1\text{H-NMR}$ データ (CDCl_3) & (pHm)		吸光度基 の吸率 (%)		吸光度基 の極限 吸光度加増 率 再結合溶媒		吸光度のUV EtoH λ _{max} (nm)		吸光度基 の吸率 (%)		吸光度基 の極限 吸光度加増 率 再結合溶媒		吸光度のUV EtoH λ _{max} (nm)	
No.	No.																
8	108	2.15(s, 6H), 3.67(s, 3H), 4.19(t, 2H, $J=5, 6\text{Hz}$), 4.65(br, 1H), 5.08(br, 1H, $J=0, 10, 2\text{kHz}$), 5.25(dd, 1H, $J=1, 7, 21\text{Hz}$), 5.95-6.03(m, 1H), 6.55(d, 1H, $J=3, 6\text{Hz}$), 6.83(d, 1H, $J=3, 6\text{Hz}$), 7.82(s, 2H).	-	9.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.20°C 1.6 h	
9	109	3.73(s, 3H), 4.22(s, 1H), 5.07(brt, 1H), 5.17(dd, 1H, $J=1, 7, 10, 21\text{Hz}$), 5.33(dd, 1H, $J=1, 7, 17, 28\text{Hz}$), 6.40-6.14(m, 1H), 6.49(4, 1H, $J=3, 6\text{Hz}$), 6.82-6.87(m, 1H), 7.19-7.37(m, 2H), 7.64(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.64(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.85-7.87(m, 1H), 8.45(d, 1H, $J=8\text{Hz}$).	7.2	1.27~1.30°C EtoH	3.34, 6	299, 8	NaH 245, 0	-	-	-	-	-	-	-	-	1.00°C 1.4 h	
10	110	(DMSO-d ₆ で測定)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		3.69(s, 3H), 4.02-4.08(m, 2H), 5.07(dd, 1H, $J=1, 7, 10, 21\text{Hz}$), 5.25(dd, 1H, $J=1, 7, 17, 21\text{Hz}$), 5.89-6.03(m, 1H), 6.71(d, 1H, $J=3, 6\text{Hz}$), 7.28(d, 1H, $J=3, 6\text{Hz}$), 7.36-7.40(br, 1H), 10.12(br, s, 1H).	2.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.20°C 1.8 h	

(表2のつづき2)

【0062】

【実施例11】

動脈血ガス分压値に及ぼす効果（静脈内投与系）

体重約300gのWistar系雄性ラットをハロセン麻醉し、次いで2.0%酢酸0.6ml/kgを気道内に注入することにより呼吸不全状態とした。その後、ウレタン-α-クロラロース麻酔し(i.p.)、股動脈

にカニューレを装着した。低酸素血症状態が安定化した後($\text{PaO}_2 : 60 \sim 70 \text{ mmHg}$)、本発明で提供される化合物を0.1mg/g/minで10分間静脈内に持続投与し、投与終了直後の動脈血ガス分压値($\text{PaO}_2, \text{PaCO}_2$)を測定した。

【0063】結果を下記の表5に示す。

【0064】

【表5】

静脈内投与による PaO_2 上昇、 PaCO_2 低下活性

被験化合物 No.	PaO_2 上昇活性 ΔPaO_2 (mmHg)	PaCO_2 低下活性 ΔPaCO_2 (mmHg)
103 (塩酸塩)	+10.7	-4.6

活性表示

 ΔPaO_2 = 被験化合物の(投与直後の PaO_2 - 投与前の PaO_2) ΔPaCO_2 = 被験化合物の(投与直後の PaCO_2 - 投与前の PaCO_2)

【0065】表5から、本発明の化合物は急性低酸素血症により製造した。

症病態モデルにおいて、非経口投与の場合に投与前値に比して PaO_2 上昇作用と PaCO_2 低下作用を有することが明らかである。【0066】また、本発明の化合物の急性毒性は、LD₅₀はいずれも2 g/kg以上(ラット、P. O.)であった。また蓄積毒性は細胞内蓄積性について検討を行った結果、本発明の化合物の毒性強度は極めて低いと判定された。

【0067】

【実施例12】

錠剤の製造

実施例1の化合物を30 mg含有する錠剤を下記处方に

実施例1化合物 30 mg

ラクトース 87 mg

デンプン 30 mg

ステアリン酸マグネシウム 3 mg

【0068】

【実施例13】

注射剤の製造

1 ml中に実施例1の化合物を0.3 mg含有する注射用溶液を下記の处方により製造した。

実施例1化合物 30 mg

食塩 900 mg

注射用蒸留水 100 ml

フロントページの続き

(72)発明者 竹内 隆博

東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人
株式会社東京研究センター内

(72)発明者 門田 孝志

東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人
株式会社東京研究センター内

(72)発明者 堀内 秀樹

東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人
株式会社東京研究センター内

(72)発明者 山中 義弘

東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人
株式会社東京研究センター内

(72)発明者 小森谷 恵司

東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人
株式会社東京研究センター内